

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号
特表2002-524535
(P2002-524535A)

(43) 公表日 平成14年8月6日(2002.8.6)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 9/72		A 6 1 K 9/72	4 C 0 7 6
45/00		45/00	4 C 0 8 4
47/24		47/24	
47/36		47/36	
47/38		47/38	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 50 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-569846(P2000-569846)
(86) (22) 出願日 平成11年9月13日(1999.9.13)
(85) 翻訳文提出日 平成13年3月12日(2001.3.12)
(86) 国際出願番号 P C T / U S 9 9 / 2 1 1 0 9
(87) 国際公開番号 W O 0 0 / 1 5 2 6 2
(87) 国際公開日 平成12年3月23日(2000.3.23)
(31) 優先権主張番号 6 0 / 1 0 0 , 1 6 3
(32) 優先日 平成10年9月14日(1998.9.14)
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 インハール セラピューティック システ
ムズ, インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94070,
サン カルロス, インダストリアル
ロード 150
(72) 発明者 クラーク, アンドリュー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94019,
ハーフ ムーン ベイ, パルデズ ア
ベニュー 436
(74) 代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 乾燥粉末活性薬剤肺性送達

(57) 【要約】

本発明は、ヒト患者の肺への活性薬剤を送達するための
粒子性組成物および方法に関する。活性薬剤処方物は、
乾燥粉末形態であり、そして (i) 低い湿気収着、およ
び (i i) 吸湿性成長に対する耐性 (特に擬肺条件下
で) を示す。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 活性薬剤の、ヒト患者の肺胞への送達のための粒子であって、該粒子が、該活性薬剤および吸湿性成長阻害剤を含み、ここで、該吸湿性阻害剤が、該粒子内に組み込まれ、そしてここで、該粒子が、擬肺条件下で約25%以下の放出用量の低下を示す、粒子。

【請求項2】 請求項1に記載の粒子であって、ここで、前記吸湿性成長阻害剤が、二重鎖リン脂質、シクロデキストリン、ヒドロキシエチルスターチ、デキストラン、デキストラノマー、マルトデキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびセルロースエチルヒドロキシエチルエーテルからなる群から選択される、粒子。

【請求項3】 請求項1または2に記載の粒子であって、ここで、前記吸湿性成長阻害剤が、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル β -シクロデキストリン、スルホニルブチルエーテル β -シクロデキストリン、デキストラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルスターチ、およびマルトデキストリンからなる群から選択される、粒子。

【請求項4】 請求項1～3のいずれか1項に記載の粒子であって、ここで、前記吸湿性成長阻害剤が、粉末が相対湿度の関数として約0.50%以下の湿気取り込み率を示すに十分な量で、該粉末に存在する、粒子。

【請求項5】 請求項1～4のいずれか1項に記載の粒子であって、ここで、前記吸湿性成長阻害剤が、粉末が80%の相対湿度で30重量%以下の水取り込みの全体的程度を示すに十分な量で、該粉末に存在する、粒子。

【請求項6】 少なくとも60%の周囲条件下での放出用量を有する、請求項1～5のいずれか1項に記載の粒子。

【請求項7】 約20重量%～約99重量%の吸湿性成長阻害剤を含む、請求項1～6のいずれか1項に記載の粒子。

【請求項8】 肺性送達された場合に、名目用量の20%よりも大きい程度まで深肺に沈積される、請求項1～7のいずれか1項に記載の粒子。

【請求項9】 請求項1～8のいずれか1項に記載の粒子であって、ここで、前記吸湿性成長阻害剤が、前記肺へ送達される場合、該吸湿性成長阻害剤のな

い同一の粒子に含まれかつ該肺へ送達される前記活性薬剤について観察されるバイオアベイラビティと比較して、少なくとも5%だけ該活性薬剤の該バイオアベイラビティを増加させるために有効である、粒子。

【請求項10】 活性薬剤の、ヒト患者の肺胞への送達のための粒子であって、該粒子が、粒子内に組み込まれた該活性薬剤および吸湿性成長阻害剤を含み、そしてここで、該粒子が、約6.5未満の収着指数を有する、粒子。

【請求項11】 請求項10に記載の粒子であって、前記吸湿性成長阻害剤が、二重鎖リン脂質、シクロデキストリン、ヒドロキシエチルスターチ、デキストラン、デキストラノマー、マルトデキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セルロースエチルヒドロキシエチルエーテルからなる群から選択される、粒子。

【請求項12】 請求項10または11に記載の粒子であって、ここで、前記吸湿性成長阻害剤が、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、 α - β -シクロデキストリンスルホブチルエーテル、デキストラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルスターチ、およびマルトデキストリンからなる群から選択される、粒子。

【請求項13】 少なくとも60%の周囲条件下での放出用量を有する、請求項10～12のいずれか1項に記載の粒子。

【請求項14】 約20重量%～約99重量%の吸湿性成長阻害剤を含む、請求項10～13のいずれか1項に記載の粒子。

【請求項15】 活性薬剤の、ヒト患者の肺胞への送達のための粒子であって、該粒子が、粒子内に組み込まれた該活性薬剤および吸湿性成長阻害剤を含み、ここで、該粒子が、該肺胞へ送達される場合に、3ミクロンMMAD未満のエアロゾル粒子サイズ分布を維持する、粒子。

【請求項16】 活性薬剤の、ヒト患者の肺胞への送達のための粒子を調製するための方法であって、該方法が、以下：

吸湿性成長阻害剤、活性薬剤、および溶媒の混合物を調製する工程；ならびに該混合物を噴霧乾燥して、該吸湿性成長阻害剤および該活性薬剤の均質粒子を得る工程、

を包含し、

ここで、該粒子が、擬肺条件下で約25%以下の放出用量の低下を示す、方法。

【請求項17】 請求項16に記載の方法であって、ここで、前記吸湿性成長阻害剤が、二重鎖リン脂質、シクロデキストリン、ヒドロキシエチルスターチ、デキストラン、デキストラノマー、マルトデキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびセルロースエチルヒドロキシエチルエーテルからなる群から選択される、方法。

【請求項18】 請求項17に記載の方法であって、ここで、前記吸湿性成長阻害剤が、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリンスルホニルブチルエーテル、デキストラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルスターチ、およびマルトデキストリンからなる群から選択される、方法。

【請求項19】 前記溶媒が水である、請求項16～18のいずれか1項に記載の方法。

【請求項20】 請求項16～19のいずれか1項に記載の方法であって、ここで、前記均質粒子が、約20重量%～約99重量%の吸湿性成長阻害剤を含む、方法。

【請求項21】 活性薬剤の、ヒト患者の肺への送達のための方法であって、該方法が、請求項1～15のいずれか1項に記載のエアロゾル化活性粒子を、吸入によって投与する工程を包含する、方法。

【請求項22】 前記活性薬剤が、乾燥粉末吸入器によって投与される、請求項21に記載の方法。

【請求項23】 深肺に沈積される、吸入された活性薬剤の量を増加させるための方法であって、該方法は、以下：

吸湿性成長阻害剤を、吸入用の活性薬剤含有乾燥粉末粒子へ組み込む工程であって、その結果、該粒子のエアロゾル化および吸入の際に、名目用量の少なくとも20%が該深肺に沈積する、工程、を包含する、方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、乾燥粉末活性薬剤処方物の深肺 (deep lung) への改善された送達に関する。より詳細には、本発明は、エアロゾル化可能な乾燥粉末粒子に関し、これは、吸入の際に、吸湿性成長に耐性である。本粉末のこの特徴（すなわち、吸湿性成長耐性）は、吸入された粒子のより多い割合が深肺へ到達することを可能にし、その結果、肺に送達される活性薬剤のバイオアベイラビティを増加させる。

【0002】

(発明の背景)

活性薬剤の肺性送達は、局所および全身性の両方の薬物適用のための有効な投与経路であることが示されている。肺性活性薬剤処方物は、患者による薬物分散系の吸入を介して送達されるように設計され、その結果、分散系内の活性薬剤は、肺に到達し得る。肺へ送達される特定の薬物は、肺胞領域を通して、直接血液循環へ容易に吸収されることが見出されている。しかし、深肺へ実際に到達する、吸入された薬物の割合は、非常に少ない。肺性送達について、薬物は、デバイスへ平均約30%、そして口腔咽頭部 (oropharynx) (上気道) へ約30%損失する。残りの35%のうち、約20%の薬物が、誘導気道へ損失し、一方、約1.5%が、肺胞領域に吸収される。Gondaら (Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems、第6巻、第4版 (1990) 第273~313頁) によって指摘されるように、遠位気道および肺胞における薬物の吸収は、上気道における吸収よりも速いことが予想され、何故ならば、その拡散バリア (diffusion barrier) が、より薄く、そしてその表面積がそれらの領域においてより大きいからである。しかし、吸入された薬物のほんの少ししか実際に肺胞表面に到達しないので、全身循環に最後に到達する薬物の量を増加するための新しいアプローチが必要とされる。

【0003】

この問題を解決するための1アプローチにおいて、Backstromらの米国特許第5,506,203号は、下気道における上皮細胞の層を通る吸収を増加させ、その結果、全身循環に到達する薬物の量を最後に増加させる、浸透エンハンサー(permeation enhancer)の使用を記載する。Backstromの吸入される化合物は、10ミクロン未満の直径を有する粒子の形態で送達される。利用される浸透エンハンサーには、界面活性剤、脂肪酸の塩、胆汁酸塩およびそれらの誘導体などが挙げられる。Wongらの米国特許第5,451,569号は、同様に、タンパク質およびペプチドの肺性吸収を増強する肺界面活性剤の使用を記載する。

【0004】

浸透エンハンサーの必要性を排除するための試みにおいて、国際公開WO96/32149号(Inhale Therapeutic Systemsに譲渡された)は、エアロゾル化された医薬(これは、乾燥粉末形態であり、そして分散性である)の肺性送達を記載する。このような医薬は、浸透エンハンサーを利用する必要性なしに、肺で容易に吸収される。吸入された薬物のバイオアベイラビティーを増加させる類似の試みが、国際公開WO97/44013号(MIT and Penn Stateに譲渡された)において記載される。この公開において、空気力学的に軽い粒子(5ミクロンより大きい大平均(large mean)直径を伴う0.4グラム/cm³未満の密度を有する)が、肺の肺胞領域への治療または診断薬剤の増強された送達のために使用される。薬物バイオアベイラビティーをさらに増強するために、国際公開WO98/31346号(これもまたMIT and Penn Stateに譲渡された)は、薬剤の吸収を促進するため、そしてそのバイオアベイラビティーを増加させるために、空気力学的に軽い粒子への界面活性剤の組み込みを開示する。

【0005】

下気道の上皮細胞を通して肺性送達される活性薬剤の低い吸収の問題の上に、深肺へ到達する吸入される少量の薬物に寄与する別の因子は、吸湿性成長(hygroscopic growth)である。これらの水溶性に起因して、ほとんどのエアロゾルは、吸湿性成長の結果として上気道における粒子の増加した沈

積を引き起こす (Hickeyら、Journal of Pharmaceutical Sciences、第79巻、11月11日、第1009~1014頁)。湿潤環境における粉末の成長速度を調べるために、脂肪酸でコーティングしたフルオレセインニナトリウムの粉末を、吸着コアセルベーション技法によって調製した。コーティングされた粉末は、約4ミクロンと7ミクロンとの間のMMADを有し、そしてコーティングしていない粉末と比較した場合に減少した成長速度を示した。

【0006】

多くの上記のアプローチにもかかわらず、吸入の際に肺の肺胞表面に一般的に到達する薬物の割合は、依然として非常に低い。従って、深肺に沈積される吸入された薬物の量を増加させ、その結果、吸入された活性薬剤のバイオアベイラビティーを増加させるための、新規かつ改善された試みが、必要とされている。

【0007】

(発明の要旨)

粒子のサイズおよび密度ならびに肺を通して肺胞へそれらが移動する際に水を吸収するそれらの能力は、肺の肺胞領域へ送達される薬物の増加されたバイオアベイラビティーについての重要なパラメータである。本発明者らは、粒子をコーティングすることのみでは肺における水の吸収を最小化するに十分ではなく、むしろ全粒子が、肺における水の吸湿性成長阻害特性を含まなければならない (それらが肺を通して移動する際に、エアロゾルにおける適切な粒子サイズ分布を維持し、かつ上部肺領域に先に沈積することなく、肺胞表面へのその通過を可能にするために) ことを、発見した。

【0008】

従って、1局面において、本発明は、活性薬剤の、ヒト患者の肺胞への送達のための粒子に関する。これらの粒子は、活性薬剤および吸湿性成長阻害剤を含む。吸湿性成長阻害剤は、粒子内に組み込まれ、そしてこれらの粒子は、肺胞へ送達される場合、3ミクロンMMAD未満のエアロゾル粒子サイズ分布を維持する。

【0009】

別の局面において、本発明は、活性薬剤および吸湿性成長阻害剤を含む粒子に関し、ここで、これらの粒子は、高い分散性であり、そして約25%以下の、擬肺 (simulated lung) 条件下での放出用量の低下を示す。

【0010】

なお別の局面において、本発明は、低湿気吸着率を有する粒子に関する。これらの粒子は、活性薬剤および吸湿性成長阻害剤を含み、そして約6.5未満の収着指数 (sorption index) によってさらに特徴付けられる。

【0011】

別の局面において、本発明は、ヒト患者の肺胞へ活性薬剤を送達するための粒子を調製するための方法に関する。この方法は、吸湿性成長阻害剤、活性薬剤および溶媒の混合物を調製する工程を包含する。次いで、この混合物を、吸湿性成長阻害剤および活性薬剤の均一粒子を得るために噴霧乾燥される。得られる粒子の粒子サイズ分布は、吸入によって深肺に送達された場合でも、3ミクロンMMAD未満のままである。あるいは、得られる粒子は、擬肺条件下で25%以下の放出用量の低下を示すことによって特徴付けられる。なお別の代替において、噴霧乾燥した粒子は、約6.5未満の湿気収着指数 (moisture sorption index) によって特徴付けられる。

【0012】

なお別の局面において、本発明は、ヒト患者の肺への活性薬剤の送達のための方法に関し、ここで、上記の特徴を有するエアロゾル化した粒子が、ヒト患者へ吸入によって投与される。

【0013】

本発明の別の局面は、深肺に沈積される吸入された活性薬剤の量を増加させるための方法に関する。この方法は、吸入のための活性薬剤含有乾燥粉末粒子へ吸湿性成長阻害剤を組み込む工程を包含し、その結果、これらの粒子のエアロゾル化および吸入の際に、名目用量の少なくとも20%が、深肺に沈積される。

【0014】

本発明のこれらおよび他の目的および特徴は、添付の図および実施例と組み合わせて以下の詳細な説明を読んだ場合に、より完全に明らかとなる。

【0015】

(発明の詳細な説明)

本発明は、活性薬剤および吸湿性成長阻害剤からなる粒子の肺性送達のための、粒子組成物および方法を提供し、ここで、これらの粒子の粒子サイズ分布は、肺胞へ送達される場合に、3ミクロンMMAD未満である。本発明は、吸湿性成長阻害剤が存在しないか、または粒子の表面へ単に吸着された吸湿性成長阻害剤を有する、活性薬剤粒子と比較して活性薬剤の増加したバイオアベイラビティを提供するという点で、驚くべきである。粒子の表面上のコーティングとしてただ存在するよりも粒子全体にわたって吸湿性成長阻害剤を分布させることによって、これらの粒子の表面がそれらが気道を通過する間に破壊されるかまたは溶解される際に、吸湿性成長阻害剤の新しい内部層が曝露され、従って、これらの粒子に、吸湿性成長阻害剤能力の新しい層を提供することが考えられる。

【0016】

(I. 定義)

本明細書中使用される以下の用語は、示される意味を有する。

【0017】

本明細書中で記載される「活性薬剤」は、インビボまたはインビトロで実証され得るいくつかの薬理学的な（しばしば有益な）効果を提供する薬剤、薬物、化合物、物質の組成物または混合物を含む。これには、食品、食品栄養補助物、栄養物、薬物、ワクチン、ビタミン剤、および他の有益な薬剤が挙げられる。本明細書中で使用される場合、これらの用語は、さらに、患者において局所的なもしくは全身的な効果を生じる生理学的もしくは薬理学的に活性な任意の物質を含む。

【0018】

「乾燥粉末」は、微細に分散された固体粒子を含む粉末組成物のことをいい、これらの固体粒子は、自由に流動しそして以下をし得る：(i) 吸入デバイスに容易に分散すること、ならびに(ii) 被験体によって吸入されて、その結果、これらの粒子の一部が肺に到達して肺胞への浸透が可能となること。このような粉末は、肺性送達のために「呼吸に適する」かまたは適切であると考えられる。

乾燥粉末は、典型的に、約10%未満の湿気、好ましくは5%未満の湿気を含有し、そしてより好ましくは約3%未満の湿気を含有する。

【0019】

「吸湿性成長阻害剤、(HGI)」は、本発明の粒子に組み込まれる場合に、水取り込みの速度および／または程度を減少させる任意の材料を意味する。吸湿性成長阻害剤として使用するための適切な材料は、適切な濃度で本発明の粒子へ組み込まれる場合に、HGIが存在しない同一の比較的量の粒子成分を有する粒子と比較した場合、少なくとも5%だけ、好ましくは少なくとも10%だけ、そしてより好ましくは少なくとも15%だけ、肺において典型的に見られる条件下で、粒子の吸湿性成長を阻害するために有効である。

【0020】

これらの粒子の吸湿性成長は、吸湿性成長比、すなわち典型的に肺において見られる条件下のこれらの粒子のMMADと、吸入前の乾燥粒子のMMADとの比によって、一般的に記載される。例示として、1の吸湿性成長比を有する粒子は、吸入および肺の環境条件への曝露の際にサイズが変化しない。これらの粒子の吸湿性成長は、肺の条件（すなわち、32～37℃および95～99.5%の相対湿度）を模倣する環境チャンバ内でこれらの粒子を処理することによって実験的に測定される。より詳細には、粒子の用量は、上述のような成長チャンバにおいてエアロゾル化される。このエアロゾルは、次いで、カスケードインパクトへ通過され、これらの粒子の塊状中央空気力学的直径（mass median aerodynamic diameter）が決定される。

【0021】

あるいは、擬肺条件下で特定の粉末組成物のMMADが計算され、平衡成長比が決定され得る。肺におけるエアロゾル化粉末粒子のMMADが、この粉末の水溶液が等張になる固体濃度（粉末対水の比）、すなわち液滴が肺において平衡になる濃度を計算し、次いで、この等張な液滴のMMADの計算が可能となることによって、決定される。次いで、この等張な液滴のMMADを、環境条件下でのこの粉末の実験的に決定されたMMADで除算し、吸湿性成長比を得る。

【0022】

HGIを組み込みかつ上記のような擬肺条件下で3ミクロン以下のMMADを有する粒子は、本発明によって包括される。

【0023】

「擬肺条件」は、32～37℃および95～99.5%の相対湿度である。

【0024】

「収着指数」または「SI」は、10%、20%、30%および40%の相対湿度（25℃）で決定した、乾燥粉末の増加重量%の合計を4で除算したものである。収着指数は、収着重量分析器（gravimetric sorption analyzer）（例えば、Moisture Measurement System（London、UK）によって製造される、DVS-1000）、またはVTI Corporation（Hialeah、FL）によって製造される、湿度バランス（moisture balance）を使用して決定される。

【0025】

「活性薬剤の粒子」は、肺性送達のために適切である粒子の形態の、上述の活性薬剤を意味する。これらの粒子は、乾燥粉末を形成する。1以上の活性薬剤がエアロゾル化した活性薬剤処方物に組み込まれ得ること、および用語「薬剤」の使用が2以上のこのような薬剤の使用を決して排除しないことが理解される。

【0026】

その中に「組み込まれる」吸湿性成長阻害剤を有する粒子は、この粒子上にコーティングとしてのみ存在するよりもむしろ、この粒子の全体にわたって分布するHGIを有する粒子である。

【0027】

「肺中（in-lung）肺性バイオアベイラビティー」によって、皮下注射部位から血液へ吸収される量に対する、肺における沈積後に吸収されて哺乳動物の全身循環において利用可能となる活性薬剤の量（皮下に関する、%吸収/%沈積）のことを意味する。肺中バイオアベイラビティーを決定するための代表的なモデルシステムには、ラット、イヌ、および非ヒト霊長類が挙げられる。相対的肺中肺性バイオアベイラビティーは、直接的気管内投与または吸入に基づき得る

【0028】

「放出用量」または「ED」は、発射（firing）すなわち分散後の、適切な吸入器デバイス内の乾燥粉末の分布の指標である。EDは、放出用量と名目用量（すなわち、発射前の適切な吸入器デバイスへ配置される、単位用量当たりの粉末の質量）との比として定義される。EDは、実験的に決定されたパラメータであって、そして患者投薬を模倣するインビトロデバイスセットアップを使用して、典型的に決定される。ED値を決定するために、乾燥粉末の名目用量が、適切な乾燥粉末吸入器へ配置され、次いで作動され、粉末を分散する。得られたエアロゾルは、次いで、このデバイスから吸引によって引き出され、ここで、これは、デバイスマウスピースへ接続された風袋（tared）フィルターへ捕捉される。フィルターへ到達する粉末の量が、放出用量を構成する。例えば、吸入デバイス中に配置された5mgの乾燥粉末含有投薬形態について、この粉末の分散が、上述の風袋フィルター上の4mgの粉末の回収の結果となる場合、この乾燥粉末組成物についての放出用量は以下となる： $4\text{mg（放出用量）} / 5\text{mg（名目用量）} \times 100 = 80\%$ 。非均一粉末において、ED値は、乾燥粉末よりもむしろ、発射後の吸入器デバイス内の薬物の分布の指標を提供し、総粉末重量に基づくよりもむしろ、薬物重量に基づく。

【0029】

「擬肺条件下での放出用量の低下」は、周囲条件下のED値（%）－32～37℃かつ95～99.5%の相対湿度でのED値を意味する。

【0030】

「分散可能な」粉末は、少なくとも約30%、より好ましくは40～50%、そしてなおより好ましくは少なくとも約50～60%のED値を有するものである。

【0031】

「塊状中央直径（mass median diameter）」または「MMD」は、平均粒子サイズの指標であり、何故ならば、本発明の粉末は、一般的に多分散である（すなわち、幅広い範囲の粒子サイズからなる）ためである。本

明細書中で報告されるMMD値は、遠心沈降によって決定されるが、多数の一般的に使用される技法（例えば、電子顕微鏡、光散乱、レーザー回折）が、平均粒子サイズを測定するために使用され得る。

【0032】

「塊状中央空気力学的直径（mass median aerodynamic diameter）」または「MMAD」は、分散された粒子の空気力学的サイズの指標である。この空気力学的直径は、その沈降挙動によって、エアロゾル化した粉末を記載するために使用され、そして、空気中で、その粒子と同一の沈降速度を有する単位密度球の直径である。この空気力学的直径は、粒子形状、粒子の密度および物理的サイズを包含する。本明細書中で使用される場合、MMADとは、他に示さない限り、カスケード衝突によって決定されるエアロゾル化した粉末の、空気力学的粒子サイズ分布の midpoint または中央のことをいう。

【0033】

「薬学的に受容可能な賦形剤またはキャリア」とは、本発明の粒子に含まれ、そして被験体、特に被験体の肺へ有意な有害な毒物学的影響を有せずにこれらの粒子と共に肺へ運ばれ得る賦形剤のことをいう。

【0034】

「薬理学的に有効な量の生理活性薬剤」または「生理学的に有効な量の生理活性薬剤」は、本明細書中で記載した粒子性乾燥粉末組成物中に存在する活性薬剤の量であり、この量は、処置される被験体の血流中の所望のレベルの生理活性薬剤を提供し、そしてこのような組成物が肺投与される場合に予想される生理学的応答を与えるために必要とされる。正確な量は、例えば、生理活性薬剤、組成物の特異的活性、利用される送達デバイス、粉末の物理的特徴、その意図される用途、および患者の考えなどの多数の因子に依存し、そして本明細書中で提供される情報に基づいて、当業者によって容易に決定され得る。

【0035】

（I I. 吸入可能な粉末の成分）

本発明の粒子は、乾燥粉末処方物の肺性投与の際に通常生じる吸湿性成長に抵抗するように設計され、その結果、より多くの部分の吸入された粒子が深肺へ到

達することが可能となる。これらの粒子のこの特徴（すなわち、吸湿性成長に対する耐性）は、吸湿性成長阻害剤、すなわち、粒子内のその存在が、粒子による水取り込みの速度および／または程度を減少させるために有効である薬剤（特に、肺の環境条件に供された場合）の組み込みによって達成される。

【0036】

（A. 活性薬剤）

本明細書中に記載される粒子性組成物中への組み込みのための活性薬剤には、抗ウイルス剤、鎮痙薬（*anepileptics*）、鎮痛薬、抗炎症剤および気管支拡張薬が挙げられる。活性薬剤は、無機または有機化合物であり得、以下に作用する薬物が含まれるが、これらに限定されない：末梢神経、アドレナリン作用性レセプター、コリン作用性レセプター、骨格筋、心血管系、平滑筋、血液循環系、シナプス部位、神経効果器（*neuroeffector*）の結合部位、内分泌およびホルモン系、免疫系、生殖系、骨格系、オートコイド系、消化器系および排出系、ヒスタミン系中枢神経系。適切な薬剤は、例えば、以下から選択され得る：ポリサッカリド、ステロイド、睡眠薬および鎮痛薬（*sedative*）、心的エネルギー剤（*psychic energizer*）、精神安定薬、鎮痙薬、筋弛緩薬、抗パーキンソン薬、鎮痛薬（*analgesic*）、抗炎症剤、筋収縮剤（*muscle contractant*）、抗菌剤、抗マラリア薬、避妊薬を含むホルモン剤、交感神経興奮剤、生理学的効果を誘発し得るポリペプチドおよびタンパク質、利尿薬、脂質制御薬（*lipid regulating agent*）、抗アンドロゲン性薬、駆虫薬、腫瘍薬、抗腫瘍剤、低血糖剤、栄養性薬および栄養補助食品、成長補助食品、脂肪、抗腸炎剤、電解質、ワクチンならびに診断薬。

【0037】

本発明において使用するために適切な活性薬剤の例には、以下が挙げられるが、これらに限定されない：カルシトニン、エリトロポイエチン（*EPO*）、第ⅤⅠⅠⅠ因子、第ⅠⅩ因子、セラダーゼ（*ceredase*）、セレジン（*cereszyme*）、シクロスポリン、顆粒球コロニー刺激因子（*GCSF*）、 α -1-プロテイナーゼインヒビター、エルカトニン、顆粒球マクロファージコロニー

刺激因子 (GMCSF)、成長ホルモン、ヒト成長ホルモン (HGH)、成長ホルモン放出ホルモン (GHRH)、ヘパリン、低分子量ヘパリン (LMWH)、インターフェロン α 、インターフェロン β 、インターフェロン γ 、インターロイキン-2、黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH)、インスリン、ソマトスタチン、ソマトスタチンアナログ含有オクトレオチド、バソプレシンアナログ、小胞刺激ホルモン (FSH)、インスリン様成長因子、インスリントロピン (insulintropin)、インターロイキン-1レセプターアンタゴニスト、インターロイキン-3、インターロイキン-4、インターロイキン-6、マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF)、神経成長因子、副甲状腺ホルモン (PTH)、サイモシン α 1、I Ib/I Iaインヒビター、 α -1抗トリプシン、VLA-4、RSウイルス抗体、嚢胞性線維症貫通膜調節因子 (cystic fibrosis transmembrane regulator) (CFTR) 遺伝子、デオキシリボヌクレアーゼ (deoxyribonuclease) (Dnase)、殺菌性/透過性増加タンパク質 (BPI)、抗-CMV抗体、インターロイキン-1レセプター、13-シスレチン酸、ペンタミジンイセチオネート、硫酸アルブテロール、硫酸メタプロテレノール、ベクロメタゾンジプレピオネート (beclomethasone dipropionate)、トリアムシノロンアセトアミド、ブデソニドアセトニド、フルチカソン (fluticasone)、イプラトロピウムブロミド、フルニソリド、クロモリンナトリウム、エルゴタミントレート、ならびに上記のアナログ、アゴニストおよびアンタゴニスト。活性薬剤は、さらに、核酸 (裸の (bare) 核酸分子として存在する)、ウイルスベクター (ウイルス粒子と会合する)、プラスミドDNAもしくはRNAまたは細胞 (特に、肺の肺胞領域の細胞) ランスフェクションもしくは形質転換のために適切な型の他の核酸構築物を含み得る。活性薬剤は、種々の形態 (例えば、水溶性もしくは非水溶性、荷電もしくは非荷電分子、分子錯体 (complex) の成分または薬学的に受容可能な塩) であり得る。活性薬剤は、天然の分子であってもよく、またはそれらは組換えで産生されてもよく、またはそれらは1以上のアミノ酸が付加もしくは削除された天然のもしくは組換えで産生されたタンパク質のアナログでもよい。さらに、活性薬

剤は、ワクチンとしての使用に適した生きている弱毒化ウイルスもしくは死んでいるウイルスを含み得る。

【0038】

エアロゾル化した粒子中の活性薬剤の量は、1単位用量当たり治療的に有効な量の活性薬剤を送達して所望の結果を達成するために必要である量である。実際に、これは、特定の薬剤、そのバイオアベイラビティー、処置される状態の重篤度、患者個体群 (population)、投薬要件、および所望の治療効果に依存して、大きく変化する。これらの粒子は、一般的に、1重量%~約99重量%の範囲内の任意の量の活性薬剤、典型的には約2重量%~約95重量%活性薬剤、およびより典型的には約5重量%~85重量%活性薬剤を含む。しかし、これらの粒子は、0.001mg/日~100mg/日、好ましくは0.01mg/日~50mg/日の用量で送達されるべきである活性薬剤について特に有用である。

【0039】

(B. 吸湿性成長阻害剤)

この粒子の基本的な特徴は、吸湿性成長阻害剤である。吸湿性成長阻害剤 (HGI) は、湿気が吸入時にこの粒子によって吸収される速度および/または程度を減少するに有効であり、その結果、この粒子は、肺胞に送達される時に、3ミクロン未満のMMADを維持する。

【0040】

HGIとしての使用に適切な物質は、最初に、スプレー乾燥の後にその湿気吸収プロフィールを決定するための予備的スクリーニングによって同定される；低吸収物質は、図1の材料のように、本発明の使用に好ましいものである。次いで、HGI物質は、適切な量のHGI (典型的には、組成物の約5~10重量%より大きい) を含む粒子を調製することによって適合性についてさらに試験される。ある場合に、HGIはまた、バルク粉末の一部として存在することに加えて、この粒子の表面上にさらなるコーティングを形成し得る。次いで、HGIの存在がこの粉末による水吸収の程度または速度のいずれかを減少するに有効であるかを決定するために、湿気等温線 (moisture isotherm) が

、HGIを含む活性薬剤粒子について、そしてHGIを含まない、同じ相対量の成分を有するコントロール粒子について決定される。典型的には、HGIの高濃度と低濃度の両方が、本発明の粉末に組み込まれるための有用な範囲を決定するために試験される。

【0041】

吸湿性成長阻害剤として有用であると分かっている物質には、以下が挙げられるが、これには限定されない：二重鎖リン脂質、シクロデキストリンおよびそれらの誘導体、ヒドロキシエチルデンプン（HES）、デキストラン、デキストラノマー（dextranomer）、マルトデキストリン、デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、セルロースエチルヒドロキシエチルエーテル、ならびに、「Cellulosics: Chemical, Biochemical and Material Aspects」(Ellis Horwood Series in Polymer Science and Technology) (J. F. B. Sc. Kennedy, G. O. B. Sc. Phillips, P. A. Williams (編) による)、および「Comprehensive Cellulose Chemistry」(D. Klemm (編) による)、Bertram Philipp, T. Heinze (1998) に記載されるような他のセルロース誘導体。ある場合において、活性薬剤はまた、吸湿性成長阻害剤として機能し得る。HGIとして作用する傾向がある活性薬剤には、インスリン、サケのカルシトニンおよびPTHが挙げられる。

【0042】

本発明の使用のための二重鎖リン脂質には、1, 2-ジミリストイル-sn-グリセロール-3-ホスホコリン（DMPC）、1, 2-ジパルミトイル-sn-グリセロール-3-ホスホコリン（DPPC）、1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロール-3-ホスホコリン（DSPC）、1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロール-3-ホスホコリン（DOPC）、1-パルミトイル-2-オレオイル-sn-グリセロール-3-ホスホコリン（POPC）などのようなホスファチジルコリンが挙げられる。1, 2-ジミリストイル-sn-グリセロール-3-ホスホエタノール

アミン (DMPE)、1, 2-ジパルミトイル (dialmitoyl) -sn-グリセロール-3-ホスホエタノールアミン (DPPE)、1, 2-ジステアロイル-sn-グリセロール-3-ホスホエタノールアミン (DSPE)、1, 2-ジオレオイル-sn-グリセロール-3-ホスホエタノールアミン (DOPE) のようなホスファチジルエタノールアミンならびに同様に誘導されたホスファチジルグリセロールおよびホスファチジン酸が吸湿性成長阻害剤としての使用に適切である。

【0043】

シクロデキストリンは、吸湿性成長阻害剤として有用であると見出された、別のクラスの化合物である。シクロデキストリン、先端を切り取った円錐体 (truncated cone) のような形状をし、中心に疎水性の空洞を有する環状オリゴサッカリドが、6個より多いD-グルコース残基から構成される。本発明に有用なシクロデキストリンには、グルコース残基の数によるそれぞれ α -シクロデキストリン (6個のグルコース残基)、 β -シクロデキストリン (7個のグルコース残基)、および γ -シクロデキストリン (8個のグルコース残基)、ならびに2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン (2-HP β C) および β -シクロデキストリンスルホニルブチルエーテルのような誘導体が挙げられる。2-HP β Cは、その湿気収着プロフィール (図1) に示されるように、特に好ましい賦形剤である。80%の標的相対湿度 (target relative humidity) において、2-HP β Cは、約8時間の過程に渡って、水取り込みに起因する約16%のみの質量の変化を示した。シクロデキストリンは、類似のプロフィールを示した。スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン (2-SBE β C) を含む例示的な処方物の有利な湿気収着特性が、図4に示される。このように、これらの物質は、(i) 水取り込みに対して非常に抵抗性があり、そして(ii) 水取り込みについて遅い速度を示し、これは本発明のこの粉末における取り込みについてこれらを適切な材料にする。

【0044】

デキストラン (グルコースモノマーを含むポリサッカリドである) はまた、吸湿性成長阻害剤として有用である。本発明における使用のためのデキストランは

、約10,000~100,000の間の分子量範囲を有する。デキストラン10、デキストラン40、デキストラン70、およびデキストラン75が好ましい。デキストラノマー（デキストラン 2, 3-ジヒドロキシプロピル 2-ヒドロキシー-1, 3-プロパンジイルエーテル）、マルトデキストランおよびデキストラン硫酸ナトリウムのようなデキストラン誘導体がまた使用され得る。湿気取り込みに対するデキストランの抵抗性は、湿気収着平衡実験において示され、ここで、70%相対湿度において、スプレー乾燥したデキストランが19%のみの水を吸収したのに対して、一方、80%相対湿度において、デキストランは、24重量%の水収着を示した（実施例3において示され、図1において示される）。

【0045】

10,000~400,000の範囲の分子量を有する、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）、セルロースエチルヒドロキシエチルエーテルおよびヒドロキシプロピルセルロースのような誘導化セルロースはまた、吸湿性成長阻害阻害剤として有用である。

【0046】

誘導体化されたデンプンはまた、吸湿性成長阻害剤として使用され得る。特に好ましい吸湿性成長阻害剤の1つは、約70,000~約400,000の範囲の分子量を有するヒドロキシエチルデンプン（HES）である（例えば、図2を参照のこと）。HESの総説は、Intensive Care Med（1999）25：258-268に見出され得る。

【0047】

マルトデキストリン、加水分解されたデンプン、およびその市販の誘導体がまた、吸湿性成長阻害剤としての使用に適切である。マルトデキストリン40（約3600の平均分子量を有する）が好ましい。

【0048】

本発明の粒子および方法に有用なHGIは、吸湿性成長の効果的な最小化と、（1）使用される濃度における毒性の欠如および（2）良好な粉末特性（すなわち、固体状態における粘着性または蠟のような粘性がない）とを組み合わせる。

所与の基質の毒性は、例えば、Int. J. Pharm. 65 (1990) 249～259頁に記載されるような、MTTアッセイのような標準的な手段で試験され得る。

【0049】

吸湿性成長阻害剤は、この粒子の吸湿性成長を最小化するかまたは妨げるのに十分な量で、この粒子中に存在し、その結果、この粒子は、肺胞へのエアロゾル化送達時に、3ミクロン未満の大きさを維持する。活性薬剤対HGIの最適比は、本明細書中に記載されるような、インビトロモデルにおいて種々の割合で試験することによって任意の所与のHGIについて確かめられ得る。例えば、活性薬剤は、代表的には、HGI（ヒドロキシエチルデンプン）と以下のw/w割合で組み合わせられる：10/90、25/75、50/50、75/25、および90/10。これは、どの比がこの粉末における水取り込みの程度または速度における顕著な減少を与えるかを決定するためになされる。これらのデータから、HGIの最適濃度が、決定され得る。種々の活性薬剤そして必要に応じて追加の賦形剤と組み合わせ、種々のHGIが異なる最適濃度を有し、その結果、各HGIは別個に試験されなければならない。

【0050】

一般的に、この粒子は、少なくとも約5～約20重量%のHGIを、好ましくは、少なくとも約20～40重量%のHGIを、なおより好ましくは少なくとも約40～約60重量%またはそれ以上のHGIを含む。この粉末の湿気吸収特性を減少するために必要なHGIの量は、この活性薬剤がタンパク質またはポリペプチドである場合、より少ない。なぜなら、タンパク質およびポリペプチドはまた、吸湿性成長を阻害するために作用する。この活性薬剤がタンパク質でもポリペプチドでもない場合、この粒子は、好ましくは、少なくとも約40%のHGIを含み、この粒子中のHGIの量は約40重量%～99重量%の範囲である。この粒子中のHGIの存在は、口、咽喉とは対称的に、下部気道において、特に肺胞表面において、エアロゾル化した粒子の沈積を最小化し、これによって、肺に送達される活性薬剤のバイオアベイラビリティを増加する。

【0051】

(C. 他の賦形剤)

吸湿性成長阻害剤に加えて、本発明の活性薬剤粉末は、必要に応じて、気道投与および肺性投与について適切な薬学的キャリアまたは賦形剤と組み合わせられ得る。このようなキャリアは、患者に送達されている粉末における活性薬剤の濃度を減少することが望ましい場合、バルキング薬剤として単純に役立ち得る。しかし、このキャリアはまた、粉末分散デバイス内の粉末の分散性をさらに改善するために役立ち得、活性薬剤のより効果的かつ再現性のある送達を提供するために、そして活性薬剤の操作の特徴（例えば、流動性および粘性）を改善するために機能し、製造および粒子の充填を容易にする。特に、賦形剤の物質は、粒子の物理的安定性および化学的安定性を改善するために、残りの水分含有量をさらに最小化し、湿気取り込みを妨げるために、そして粒子サイズ、凝集、表面特性（すなわち、皺性（*rugosity*））、吸入の容易化、および得られた粒子の肺深くへの標的化を改善するためにしばしば機能し得る。

【0052】

これらの賦形剤は、存在する場合、一般的に、約1重量%～約50重量%の範囲の量でこの組成物中に存在し、これらの賦形剤としては、タンパク質、ペプチド、アミノ酸、および炭水化物（例えば、モノサッカリド、ジー、トリー、テトラーおよびオリゴサッカリドを含む糖；アルジトール、アルドン酸、エステル化糖などのような誘導体化された糖；およびポリサッカリドまたは糖ポリマー）（これらは、単一かまたは組み合わせて存在し得る）が挙げられるが、これには限定されない。例示的なタンパク質賦形剤には、ヒト血清アルブミン（HSA）、組替えヒトアルブミン（rHA）、ゼラチン、カゼインなどのような血清アルブミンが挙げられる。代表的なアミノ酸／ポリペプチド成分（これらは、緩衝化能においても機能し得る）には、アラニン、グリシン、アルギニン、ベタイン、ヒスチジン、グルタミン酸、アスパラギン酸、システイン、リシン、ロイシン、イソロイシン、バリン、メチオニン、フェニルアラニン、アスパルテーム、ジーおよびトリペプチド（例えばトリロイシン）などが挙げられる。本発明の使用に適した炭水化物賦形剤には、例えば、フルクトース、マルトース、ガラクトース、グルコース、D-マンノース、ソルボースのようなモノサッカリド；ラクトース

、スクロース、トレハロース、セロビオースなどのようなジサッカリド；ラフィノース、メレジトースなどのようなポリサッカリド；およびマンニトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、キシリトール、ソルビトール（グルシトール）、ミオイノシトールなどのようなアルジトールが挙げられる。

【0053】

この組成物はまた、緩衝剤またはpH調節薬剤を含み得る。代表的な緩衝剤には、クエン酸、アスコルビン酸、グルコン酸、炭酸、酒石酸、コハク酸、酢酸またはフタル酸の塩のような有機酸の塩；トリス、トロメタミン塩酸塩、またはリン酸緩衝剤が挙げられる。さらに、本発明の組成物は、Ficollis（ポリマー性糖）、矯味矯臭剤、抗菌剤、甘味料、抗酸化剤、帯電防止剤、界面活性剤（例えば、「TWEEN 20」および「TWEEN 80」のようなポリソルベート）、ならびにキレート化剤（例えば、EDTA）のような、さらなる賦形剤／添加剤を含み得る。本明細書中で記載されるマトリックス組成物における使用に適切な他の薬学的賦形剤および／または添加剤は、「Remington: The Science & Practice of Pharmacy」第19版、Williams & Williams、(1995)、および「Physician's Desk Reference」、第52版、Medical Economics、Montvale, NJ (1998)に列挙され、これらの開示は、本明細書中で、参考として援用される。本発明の処方物における使用のための好ましい賦形剤には、マンニトール、ラフィノース、クエン酸ナトリウム、ロイシン、イソロイシン、バリン、スクロース、ラフィノース、トリロイシン、およびマンニトールが挙げられる。

【0054】

(III. 粉末処方物の調製)

乾燥粉末活性薬剤処方物は、好ましくは、実質的にアモルファスの粉末を生じる条件下でスプレー乾燥することによって調製される。処方物のスプレー乾燥は、例えば、「Spray Drying Handbook」、第5版、K. Masters、John Wiley & Sons, Inc., NY, NY (1991) およびPlatz, Rら、International Patent

t Publication WO97/41833 (1997) に一般に記載されるように、実行され、この内容は、本明細書中で参考として援用される。

【0055】

活性薬剤、吸湿性成長阻害剤、および必要に応じて他の賦形剤を含む溶液、エマルジョン、または懸濁液が調製される。スプレー乾燥のための溶液または懸濁液は、典型的に、体積固体当たり約0.1～10重量%を含む。この溶液のpH範囲は、一般的に、約3と9との間に維持され、活性薬剤の安定性についてのpHの影響 (impact) に依存する。中性近くのpHが好ましい。なぜなら、このようなpHは、肺内での粉末の溶解の後に、この粉末の生理学的適合性を維持することに役立ち得るからである。プレスプレー乾燥処方物は、アルコールまたはアセトンのような追加の水混和性溶媒を必要に応じて含み得る。代表的なアルコールは、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノールなどのような低級アルコールである。得られた溶液は、一般的に、0.01% (重量/体積) ～約2% (重量/体積)、通常、0.1%～1% (重量/体積) の濃度で活性薬剤を含む。

【0056】

次いで、この溶液は、Niro A/S (デンマーク)、Buchi (スイス) などのような市販の供給業者から入手可能なもののような、従来のスプレードライヤー中でスプレー乾燥され、安定な乾燥粉末が得られる。処方物をスプレー乾燥するための最適な条件は、処方物成分に依存して変化し、一般的に実験的に決定される。この物質をスプレー乾燥するために使用されるガスは、典型的には空気であるが、窒素またはアルゴンのような不活性ガスがまた適切である。さらに、スプレーされる物質を乾燥するために使用されるガスの入口と出口の両方の温度は、スプレー乾燥される物質中の活性薬剤の不活性化/分解を引き起こさないような温度である。このような温度は、典型的に、実験的に決定されるが、一般的に、入口温度が約50℃～約200℃の範囲である一方で、出口温度は、約30℃～約150℃の範囲である。

【0057】

あるいは、この乾燥粉末は、凍結乾燥、減圧乾燥、スプレー凍結乾燥、超臨界

流体プロセッシング、または他の形態のエバポレーション的乾燥によって調製され得る。いくつかの場合において、改善された操作／プロセッシング特性（例えば、減少した静電気、より良い流動性、低いケーキングなど）を有する形態で、乾燥粉末処方物を、微細な粒子凝集体（aggragate）（すなわち、上記マトリックス乾燥粉末粒子の凝集体または集塊（agglomerate））から構成される組成物を調製することによって提供することが望ましくあり得る。ここで、この凝集体は、例えば、Johnson, Kら、米国特許第5, 654, 007号、1997（本明細書中で参考として援用される）に記載されるように、肺性送達のための微細な粉末成分に容易に分解されて戻される。あるいは、この粉末は、この粉末成分を集塊させ、集塊を得るためにこの物質を篩にかけ、より球形の集塊を提供するために球状化し（spheronizing）、そして均一にサイジングされた生成物を得るためにサイジング（例えば、Ahlineck, Cら、国際PCT公開番号WO95/09616、1995（本明細書中で参考として援用される）に記載される）して調製され得る。乾燥粉末はまた、乾燥粉末形態で、処方物成分をブレンドするか、粉碎するか、篩にかけるか、またはジェットミリングすることによって調製され得る。得られた粉末は、一般的に実質的に形態においてアモルファスである。

【0058】

乾燥粉末は、好ましくは、製造、プロセッシング、および貯蔵の間、乾燥（すなわち比較的低い湿度）で維持される。

【0059】

（IV. 粉末の特徴）

本発明の粉末粒子は、肺胞に送達される場合、 3μ 未満の空気力学直径を維持する能力を有する。実施例1から分かり得るように、吸湿性成長阻害剤を含まず、3.5ミクロンの初期MMADを有する粉末は、5～6ミクロンのMMADを有する粉末のように挙動した。肺における平衡において、この粉末は9ミクロンまでのMMADに成長することが、計算からさらに示された。このデータから、本明細書中に記載される粉末処方物中への吸湿性成長阻害剤の組み込みが、乾燥粉末粒子の吸湿性成長の速度および／または程度を顕著に減少するのに効果的で

あり、これによって、粉末粒子に含まれる活性薬剤のバイオアベイラビリティを増加するだけでなく、このような処方物の分散性も増加することが発見された。

【0060】

本発明の粉末について、大部分の場合において、粒子のMMADは、肺性投与の前に、約3 μ 未満である。典型的には、この粒子は、肺性投与時にある程度まで成長するが、吸湿性成長阻害剤の存在しない場合よりも低い程度であり、典型的には、約2.5未満、好ましくは約2.0未満、なおさらに好ましくは約1.5～2.0、最も好ましくは、1.5未満の吸湿性成長比を示す。吸湿性成長比は、周囲条件下で決定された粉末のMMAD対環境チェンバの擬肺条件下で決定されたMMAD

【0061】

【数1】

$$(\text{MMAD}_{\text{肺}} / \text{MMAD}_{\text{周囲}})$$

を比較することによって、実験的に決定され得る。あるいは、肺条件下での粒子のMMADは、以下のように計算され得る。第1に、この粒子の構成の全ての分子量を使用して、成分のそれぞれについての等張性が決定される。次いで、これらの等張性はこの粒子の等張性を決定するために加えられる。この値から、等張性に達するために必要とされる溶液の体積が計算される；次いで、この体積は、球の体積であるようにとられる。この球の体積から、次いで、この球の直径は、計算され、肺において見出される条件下でのこの粒子の計算されたMMADを表す。次いで、この計算されたMMADは、上記のように吸湿性成長比を決定するために使用され得る。

【0062】

この粒子の湿気取り込み特徴は、典型的に、湿気収着実験によって決定される。粉末についての湿気収着データは、湿気収着平衡または熱活性モニター（t h

ermal activity monitor) (TAM) のような多くの技術によって決定され得る。湿気収着平衡は、一定温度において、相対湿度の増加または減少の関数として、重量損失または獲得を測定することによって決定される。既知のRHで導入されるキャリアガスは、湿ったおよび乾燥したガスの流れを混合することによって作製される。次いで、このガスを微量天秤に取りつけられた非吸湿性サンプルカップに置かれたサンプルに曝す。このサンプルの形態に依存して、湿気を吸収、吸収または脱着し得る。この収着は、重量増加または減少として微量天秤によって検出される。コンピュータープログラムは、実験中に渡って、そしてユーザーが規定した平衡点においてデータポイント（一般的な時間、温度、相対湿度および重量）を収集するために使用される。

【0063】

本発明の粉末はまた、収着指数SI（すなわち、4つに分割された、10%、20%、30%および40%相対湿度において決定された粉末の重量%獲得の合計）によって特徴付けられ得る。この収着指数は、Surface Measurements Systems (London, U. K.) によって製造されるDVS-1000のような、収着重量分析器を使用して、またはVTI Corporation (Hialeah, FL) によって製造されるMB 300 Gのような機器を使用する湿気平衡によって決定される。本発明の粉末は、典型的に、約7.5未満の、好ましくは、約7.0未満の、より好ましくは、約6.5未満の、最も好ましくは6.0未満の収着指数を有する。このようなSI値を示す粉末は、実施例2に示される。

【0064】

本発明において好ましい粉末は、ゆっくりと水を取り込む（相対湿度の関数として約0.75%未満の湿気の数値で、好ましくは、相対湿度の関数として約0.50%未満の湿気の数値で、より好ましくは、相対湿度の関数として約0.35%未満の湿気の数値で、最も好ましくは、相対湿度の関数として約0.25%未満の湿気の数値で）粉末である（例えば、図1を参照のこと）。別の測定として、この粒子は、約60%未満の湿気（重量）を、好ましくは30%未満の湿気を、より好ましくは25%未満の湿気を、なおより好ましくは20%未満の湿気

を、そして最も好ましくは約10～20重量%の水を、湿性の条件下（80%相対湿度）で吸収する。図1および2は、HGIを含まない粉末処方物と比較した場合に、吸湿性成長阻害剤を含む粉末が、水取り込みの減少した速度（コントロール処方物との比較においてより小さな勾配によって示される）と湿気取り込みのより低下した全体的な程度との両方をどのように示すかを示す。

【0065】

図1を見ると、80%相対湿度の条件下で、20%インスリン、59%クエン酸ナトリウム、18%マンニトールおよび2.6%グリシンを含む、スプレー乾燥したコントロール粉末が重量で60%の湿気を吸収したが、一方、同じ条件下で、スプレー乾燥したデキストラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルーβ-シクロデキストリン、およびヒドロキシエチルデンプンは、24%、16%、16%、および24%湿気をそれぞれ吸収し、このように、これらの物質のより優れた吸湿性成長阻害剤の性質を示した。同様に、図2を見ると、80%相対湿度の条件下で、コントロールが60%湿気を吸収した一方で、同じ条件下で、20%インスリン、40%ヒドロキシエチルデンプン、2.6%グリシン、18%マンニトール、19%クエン酸ナトリウム、および100%ヒドロキシエチルデンプンを含む、スプレー乾燥した粉末が、それぞれ50%湿度および24%湿度を吸収した。さらに、両方の図において、水取り込み速度は、コントロールと比較した場合、HGI物質について実質的に減少した。

【0066】

本発明の粉末はまた、肺環境において見られるような、暑くてかつ湿性の条件に曝された場合、良好な分散性を維持することによって特徴付けられ得る。本発明の粉末は、一般的に、32℃および95%相対湿度において放出用量（ED）の低下（周囲環境下のEDと比較した場合）を示し、この放出用量は、約30%以下

【0067】

【数2】

($ED_{\text{周囲}} - ED_{\text{湿性}} = 30$ 以下を意味する)、

好ましくは、約20～25%以下、より好ましくは、15%以下、そして最も好ましくは、約10%以下である。

【0068】

例として、実施例2は、環境チェンバにおいて評価される場合、EDが約10～15%（60%マルトデキストリン処方物）のみ減少する粉末処方物を示す。60%ヒドロキシエチルデンプンを含む粉末処方物はまた、肺の条件下で良好なEDを示す。表1のデータから分かり得るように、ヒドロキシエチルデンプンの量を40%～60%（サンプル2／3対4／5）に増加することは、環境チェンバED低下を減少するのに有効であった。平均して、これらの処方物は、肺の条件下でEDにおいて約20%の低下を示したが、約55%のED値を維持した。

【0069】

周囲条件において、HGI含有粉末の放出用量（ED）は、30%より大きく、通常40%より大きい。より好ましくは、本発明の粉末の放出用量は、50%より大きく、しばしば60%より大きい。本発明の粉末は、典型的に、大部分の割合の、小さなエアロゾル粒子サイズを含み、従って、エアロゾル化形態で送達される場合、（i）肺の肺泡領域に達すること、（ii）間隙への拡散、および（iii）内皮を通る血流への引き続く通過において、非常に有効である。

【0070】

本発明の乾燥粉末は、一般的に、約10重量%未満の、通常は約5重量%未満の、好ましくは、約3重量%未満の、周囲条件下での全体的な湿気含有量を有する。このような低湿気含有量固体は、対応する「高湿気」固体よりも高い安定性を示す傾向がある。

【0071】

（V. 粉末の肺性投与）

本明細書において記載されるHGI含有乾燥粉末処方物は、好ましくは、任意

の適切な乾燥粉末吸入器（DPI）（すなわち、乾燥粉末薬剤を肺に輸送するためのビヒクルとして患者の吸入された息を利用する吸入デバイス）を使用して送達される。Patton, J. S. ら、米国特許第5, 458, 135号、（1995）；Smith, A. ら、米国特許第5, 740, 794号、（1998）；およびSmith, A. ら、米国特許第5, 785, 049号、（1998）に記載されるような、Inhale Therapeutic Systems' 乾燥粉末吸入デバイスが好ましい。

【0072】

このタイプのデバイスを使用して投与される場合、この乾燥粉末は、指し込み可能なふたまたは他のアクセス表面を有する容器、好ましくは、ブリスターパッケージまたはカートリッジに含まれ、ここで、この容器は、単回投薬量単位または複数回投薬量単位を含み得る。乾燥粉末医薬の計量用量を有する多数の空洞を充填するための便利な方法は、例えば、Parks, D. J. ら、国際特許公開WO97/41031、（1997）に記載される。

【0073】

例えば、Coccozza, S.、米国特許第3, 906, 950号、（1974）、およびCoccozza, S.、米国特許第4, 013, 075号、（1997）に記載されるタイプの乾燥粉末吸入器はまた、本明細書中に記載される乾燥粉末を送達するのに適切であり、ここで、被験体への送達のための予備測定された用量の乾燥粉末は、硬質ゼラチンカプセルに含まれる。

【0074】

乾燥粉末を肺に投与するための、他の乾燥粉末分散デバイスは、例えば、Newell, R. E. ら、欧州特許第EP 129985号、（1998）；Hodson, P. D. 、ら、欧州特許第EP 472598号、（1996）；Coccozza, S. ら、欧州特許第EP 46712号、（1994）、およびLloyd, L. J. ら、米国特許第5, 522, 385号、（1996）に記載されるものである。Astra-Draco「TURBUHALER」のような吸入デバイスはまた、本発明のマトリックス乾燥粉末を送達するために適切である。このタイプのデバイスは、Virtanen, R. 、米国特許第4, 66

8, 218号、(1987) ; Wetterlin, K. ら、5月26日に発行された米国特許第4, 667, 668号、(1987) ; およびWetterlin, K. ら、米国特許第4, 805, 811号、(1989) に詳細に記載される。粉末化された医薬を飛沫同伴 (entrain) するため、スクリーンを通して空気を通過させることによってキャリアスクリーンから医薬を持ち上げるため、または混合チェンバ内で空気と粉末医薬とを混合し、続いてMulhauser, P. ら、米国特許第5, 388, 572号、(1997) に記載されるようなデバイスのマウスピースを通して患者に粉末を導入するためのいずれかにために、空気を提供するためのピストンの使用を使用するデバイスがまた適切である。

【0075】

HGI 含有乾燥粉末はまた、薬学的に不活性な液体噴霧体 (例えば、クロロフルオロカーボンまたはフルオロカーボン) 中の薬剤の溶液または懸濁液を含む加圧計量吸入器 (MDI) を使用して送達され得る (Laube ら、米国特許第5, 320, 094号、(1994) およびRubsamen, R. M. ら、米国特許第5, 672, 581号 (1994) に記載される)。

【0076】

使用の前に、HGI 含有乾燥粉末は、一般的に周囲条件下で貯蔵され、好ましくは、約25℃以下の温度で、相対湿度 (RH) が約30~60%の範囲で貯蔵される。より好ましくは、相対湿度条件 (例えば、約30%未満) は、投薬形態の二次的なパッケージング中の乾燥剤の組み込みによって達成され得る。本発明の呼吸可能乾燥粉末は、良好なエアロゾル性能によってのみではなく、良好な安定性によっても特徴付けられる。

【0077】

肺への直接送達のためにエアロゾル化される場合、本明細書中に記載される乾燥粉末処方物に含まれる活性薬剤は、粉末粒子内のHGIの存在のために、増加した肺内バイオアベイラビリティを示し、これによって、大部分の割合の吸入された粒子が、吸湿性成長に起因する上気道での前沈積 (prior deposition) なしで深肺に達し得る。従って、このようなHGI 含有処方物は

、単位用量当たりより小量の薬物の投与を可能にし、1日当たりの複数回吸入の必要性を排除しさえし得る。さらに、HGIの存在は、湿気取り込みを減少または妨げることによって粉末処方物に改善された安定性を提供し、これによって有効期限および乾燥粉末処方物の出荷安定性を向上させる。

【0078】

本明細書に述べられた各出版物、特許または特許出願の開示は、各個々の出版物、特許または特許出願が具体的に、そして個々に参考として援用されることを示されるかのごとく、同じ程度に本明細書中で、参考として援用される。

【0079】

以下の実施例は、本発明の範囲を示すが、しかし、決して、本発明の範囲を制限するものではない。

【0080】

(実施例)

(物質および方法)

サケカルシトニン (sCalcitonin) を、Bachem (Torrance, CA) から購入した。

【0081】

ヒト血清アルブミン (HSA) を、Miles Inc. (Kankakee, IL) から購入した。クエン酸ナトリウム二水和物を、J. T. Baker (Phillipsburg, NJ) から得た。L- α -ジパルミトイルホスファチジルコリン (DPPD) は、Avanti Polar Lipids, Alabama から得られる。

【0082】

(実施例1)

以下の活性薬剤含有粒子を、湿気取り込みおよび吸湿性成長特性を調べるために調製した。

【0083】

(A. 粉末生成)

サケカルシトニン粉末を以下のように調製した。大量の sCalcitonin

nを、マンニトールおよびHSAを含むクエン酸ナトリウム緩衝液に溶解し、7.5 mg/mlの最終固体濃度および 6.7 ± 0.3 のpHを有する水溶液を得た。次いで、この溶液を $0.22 \mu\text{m}$ のフィルターを通して濾過し、続いて、Buchi 190ミニ噴霧乾燥器 (Buchi Labortechnik AG, Meierseggstrasse, Switzerland) を使用して、噴霧乾燥した。この噴霧乾燥機を、 110°C と 120°C との間の入口温度、5 ml/分の液体送り速度、および 70°C と 80°C との間の出口温度で操作し、細かな白色のアモルファスな粉末のコレクションを得た。

【0084】

以下の吸湿性成長阻害剤 (HGI) : DPPC、シクロデキストリン、ヒドロキシエチルスターチ、デキストラン、デキストラノマー、マルトデキストラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびセルロースエチルヒドロキシエチルエーテルを含む粉末が、同様に調製される。

【0085】

HGIが存在しない粉末の組成は、5重量% sCalcitonin / 6.25重量% HSA / 73.75重量% マンニトール / 1.5重量% シトレートである。HGIが組み込まれた粉末は、同じ相対量の sCalcitonin / HSA / マンニトール / シトレートを有するが、約10重量%~90重量%の吸湿性成長阻害剤をまた含む。

【0086】

得られた粉末を、吸湿性成長分析の前に、乾燥環境 ($<10\% \text{RH}$) のきつく蓋をされた容器中に保存する。

【0087】

(B. 粉末分析)

sCalcitoninの粒子サイズ分布を、Sedisperse A-11 (Micrometrics, Norcross, GA) における粉末の分布に続いて、Horiba CAPA-700粒子サイズ分析器における液体遠心沈降によって測定した。

【0088】

sCalcitonin粉末の含水率を、Mitsubishi CA-06水分計を使用して、カールフィッシャー技術によって測定した。

【0089】

エアロゾル粒子サイズ分布を、281／分の流速で、カスケードインパクター (Graseby Andersen, Smyrna, GA) を使用して決定し、入口マニホールドおよびステージ0ジェット面での粉末損失を無視した。

【0090】

放出用量 (ED) を、Inhale Therapeutic Systemsのエアロゾルデバイス (これは、WO96／09085に記載されるデバイスに類似する) を使用して評価した。この放出用量を、通常の用量の割合として規定し、ブリスター状包装内のこの用量は、エアロゾルデバイスのマウスピースを出、そして、ガラス繊維フィルター (Gelman、直径47mm) 上に捕らえられ、このフィルターを通して、デバイスの作動後、2.5秒の間、真空にされた (30L／分)。EDを、フィルター上に回収された粉末の質量を、ブリスターパック内の質量で割ることによって算出する。

【0091】

5% sCalcitonin粉末のEDは、52.6%と53.9%との間を変化した。

【0092】

5% sCalcitonin粉末のMMADは、約3.5~3.6ミクロンであった。

【0093】

これらの分析を、DPPC含有sCalcitonin粉末に対しても、同様に実施する。

【0094】

(C. 粒子成長)

以下の研究は、乾燥粉末エアロゾルとして肺に送達されるsCalcitonin処方物のバイオアベイラビリティを調査するために実施した。

【0095】

非HGI-sCalcitonin粒子を、16人の健康なボランティアに投与した。各被験者は、乾燥エアロゾル用量を受けた。このエアロゾル化された用量は、約750IU ($125\mu\text{g}$) のサケカルシトニン ($10\text{MBq } ^{99\text{m}}\text{Tc}$ パーテクニテート (pertechnetate) で放射標識される) を含む、約2.5mgの粉末を含んだ。この粒子を、上記のInhalation Therapeutic Systemsのエアロゾルデバイスを使用して、エアロゾル化した。

【0096】

肺および肺末梢 (深肺 (deep lung)) に送達されるsCalcitoninの用量を、標準的なガンマ線カメラ技術の改変を使用して決定した。体循環に達するsCalcitoninの定量は、服用後6時間に渡って取られる血清サンプルのラジオイムノアッセイによって達成した (「Ultra-Sensitive Radioimmunoassay kit for the Quantitative Radioimmunoassay for the Quantitative Determination of salmon calcitonin in serum and Plasma」, Diagnostic Systems Laboratories Inc.)。

【0097】

バイオアベイラビリティーを、末梢 (肺胞) 用量を使用して、用量修正AUC (曲線下の面積) 評価と比較することによって決定した。簡単な台形積分を、AUCを決定するために使用した。相対バイオアベイラビリティーを、皮下注射に対して決定した。ガンマ線カメラ沈積データおよび相対バイオアベイラビリティーの両方の統計学的分析を、ウィルコクソン組合せ対符号付順位検定を使用して実施した。このウィルコクソン検定は、小さなサンプルサイズに適した非パラメーター検定である。0.05以下のp値は、重要であると考えられた。

【0098】

放射標識プロセスの前後のHGIの存在しない粉末のサイズ分布は、基本的に変化しなかった。吸入後の領域沈積パターンの試験において、粉末の吸入用量の

21. 6%は末梢肺に到達した(45. 6%が、末梢肺を含む全肺に到達した)が、口および口腔咽頭部での損失は、54. 4%であった。

【0099】

皮下注射に対する、サケカルシトニン粉末のバイオアベイラビリティは、末梢肺に送達される用量に対して28. 0%であった。3. 5MMADの値が、エアロゾルサイズ分布に対して得られたにもかかわらず、この粉末は、5ミクロンと6ミクロンとの間のMMADを有する粉末のように作用した。このことは、処方物の吸湿性のために、それらが気道を通過するにつれての、粒子の吸湿性成長の結果であると考えられ得る。

【0100】

この機構に対する支持が、処方物に対する空気動力学平衡成長比(この値は、2. 53であった)を計算することによって提供された。この比は、気道条件下で、粒子が、平衡において、3. 5ミクロンの開始MMADから成長し、このエアロゾル粒子は9ミクロンのMMADまで成長する(すなわち、この粒子は、もとの空気動力学直径の2. 53倍に成長する)。平衡成長比は、固体濃度(粉末対水比)を計算することによって決定され、この濃度において、粉末の水溶液は等張となり、すなわち、液滴が肺の中で平衡に達する濃度であり、次いで、等張液滴のMMADの計算を可能にする。この成長比は、以下である：

【0101】

【数3】

$$\left(\text{MMAD}_{\text{等張液滴}} / \text{MMAD}_{\text{周囲の粉末粒子}} \right)$$

従って、肺胞に送達される場合に、3. 0ミクロンのMMADを保持するsCalcitonin粉末を、約10~90重量%の間、特に、10、20、30、40、50、60、70、80および90重量%HGIの濃度で、粒子に1つ以上のHGIを組み込むことによって調製する。この得られた粉末を、次いで、それらの吸湿性成長(もし存在するならば、肺の環境条件に晒された場合の)を決

定するために、上記のように試験する。本発明に従う粉末は、吸湿性成長の阻害または減少を示し、そしてより特に、末梢肺に送達される場合に、粒子サイズ分布が、3.0ミクロンMMADより小さいことを維持し、それによって、末梢肺での沈積を増加し、そして肺に送達された活性薬剤の肺中バイオアベイラビリティを増加する。

【0102】

(実施例2)

(環境チャンバー内での粉末測定)

1つ以上の吸湿性成長阻害剤を含む噴霧乾燥粉末を、実施例1に記載されるように調製した。粉末成分の相対重量%を、以下の表1に与える。

【0103】

エアロゾル粉末の吸湿挙動を評価するために、乾燥吸入可能粉末を環境チャンバー(Enviro-Chamber)(この環境チャンバーは、ヒトの肺の生理学的条件(32℃および95%RH)を再現する)内に置いた。このチャンバーを、前校正湿度および温度プローブ(Digisense)によってモニターした。95%RHおよび32℃を示す、この前校正プローブにより前もって集められたデータが、長期間のEnviro-Chamberによって一貫して生成された。

【0104】

放出用量および粒子サイズを、標準的(24℃および40%)および湿った(32℃および>95%RH)条件下で測定した。標準的条件下でのサンプリングを、システムが起動していない環境チャンバー内に導入した。標準的条件下で集められたデータを、コントロールベースラインとして使用した。膜フィルター(47-mm)を、ED採集のために使用し、そしてAndersenカスケードインパクターを、粒子サイズ分布測定のために使用した。

【0105】

【表1】

表 1.

サンプル番号	ロット番号	処方物	ED, n=28 周囲	ED E-チャンバ	収着 指数
1	R98403	60% マルチデキストリン 20% インスリン 2.6% グリシン 4.3% マンニトール 13.09% クエン酸塩 0.013 クエン酸, pH 7.3	76.94	67.12	5.3
2	R98403	同じ	78.51	65.31	5.3
3	R98414	40% HES-hmw 20% インスリン 2.6% グリシン 10% マンニトール 27.4% クエン酸塩 pH 7.3	72.63	47.52	6.4
4	R98414		77.23	49.39	6.4
5	R99041	60% HES-hmw 20% インスリン 2.6% グリシン 4.3% マンニトール 13.09% クエン酸塩 0.013% クエン酸 pH 7.3	75.83	54.55	-
6	R99041	同じ	74.23	55.48	-

*HES-hmw= ヒドロキシエチルスターチ

表 1 の結果は、HGI を含む粉末は、周囲条件下で、高い分散性であり、そして再現された肺条件下で、良好な分散性を維持することを示す。この結果はまた、処方物が、どのようにHGI の量を調節することによって最適化され得るかを示し、これは、サンプル 5 / 6 と比較してサンプル 3 / 4 に対して見られ得、ここで、40% から 60% へのヒドロキシエチルスターチの% の増加は、高湿度条件下での、ED の落ちこみを減少するのに有効である

【0106】

【数 4】

$$(ED_{\text{周囲}} - ED_{\text{肺}})$$

。このことは、極端に湿度のある条件下においてさえ、HGI 含有粉末の水の取り込みに対する耐性、および流動性を維持するそれらの能力を示す。

【0107】

粉末R98403（上記のサンプル1およびサンプル2）のMMADを、中程度の温度および湿度条件（70°Fおよび40%相対湿度）下で、決定した。これらの結果を、以下にまとめる。

【0108】

【表2】

服用量 ,mg (投薬形態)	MMAD, ミクロン	% < 5 ミクロン	% < 3.3 ミクロン
5	2.9	84	59
5	2.9	84	59
2	2.3	96	77
2	2.4	94	74

上の結果から明らかなように、この例示的粉末は、高温および高湿度の条件下でさえ、低いMMADを維持する。

【0109】

(実施例3)

噴霧乾燥粉末を、実施例1に記載されるように調製した。水分収着プロフィールを、これらの噴霧乾燥HGI含有粉末に対して、収着重量分析計、DVS-1 (VTI Corporation (Hialeah, FL) により製造される) を使用して決定した。噴霧乾燥粉末は、以下の組成を有した(重量%)。

【0110】

- A. 20%インスリン、59%クエン酸ナトリウム、18%マンニトール、26%グリシン
- B. 100%デキストラン
- C. 100%ヒドロキシプロピルメチルセルロース
- D. 100%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン
- E. 100%ヒドロキシエチルスターチ（低分子量、MW=200,000）

F. 20%インスリン、40%ヒドロキシエチルスターチ、2.6%グリシン、18%マンニトール、19%クエン酸ナトリウム

G. 20%インスリン、20%ロイシン、50%β-シクロデキストリンスルホニルブチルエーテル、10%クエン酸ナトリウム。

【0111】

H. 20%インスリン、20%ロイシン、50%ヒドロキシエチルスターチ、10%クエン酸ナトリウム

I. 20%インスリン、5%ロイシン、50%ヒドロキシエチルスターチ、25%クエン酸ナトリウム

J. 20%ロイシン、50%ヒドロキシエチルスターチ、30%クエン酸ナトリウム

粉末A、B、C、DおよびEに対する水分収着プロフィールを、図1に図で示す。

【0112】

粉末A、FおよびEに対する水分収着プロフィールを、図2に示す。

【0113】

粉末A、DおよびGに対する水分収着プロフィールを、図4に示す。

【0114】

粉末H、I、E、AおよびJに対する水分収着プロフィールを、図5に示す。

【0115】

図のそれぞれから理解され得るように、吸湿性成長阻害剤の特定の処方物への添加は、その水分収着特性を顕著に減少するのに有効な場合、それによって、それらが、気道を通して、深肺に移動するにつれて、粒子の吸湿性成長を減少する。

【0116】

(実施例4)

種々の噴霧乾燥インスリン粉末処方物の水和特性を、Thermal Activity Monitor、Model 2277 (Thermometric, Sweden) を使用して、TAM (熱活性モニタリング) によって比較した

。作動条件は、以下の通りであった：RHパーフルージョン（perflusion）ユニットを使用するランプモード；1. 48 SCCMの窒素流で、25℃、3% RH／時間での0% RHから90% RHへの傾斜。使用される乾燥粉末処方物は、以下の通りである。

【0117】

- A. 20%インスリン、59%クエン酸ナトリウム、18%マンニトール、2.6%グリシン
- B. 60%（重量）インスリン、2.6%グリシン、10%マンニトール、27.4%クエン酸ナトリウム、2.6%グリシン
- C. 40% HES-hmw、20%インスリン、2.6%グリシン、10%マンニトール、27.4%シトレート
- D. 60%マルトデキストリン、20%インスリン、2.6%グリシン、4.3%マンニトール、13.09%シトレート、0.13%クエン酸。

【0118】

処方物のそれぞれに対するTASの結果を、図3に示す。図3を見ると、HGIの20%インスリン処方物への組み込みは、非HGI含有20%インスリン処方物と比較した場合、水分吸収の程度および速度の両方において顕著な減少を生じることが理解され得、従って、これらの例示的なHGIの、これらの粒子の吸湿性成長の程度の減少における有効性を示す。

【図面の簡単な説明】

【図1】

図1は、種々の噴霧乾燥粉末処方物の湿気収着プロフィールを示し、垂直軸は湿気取り込み（moisture uptake）（重量%）であり、そして水平軸は%相対湿度である（円：20%インスリン、59%クエン酸ナトリウム、18%マンニトール、2.6%グリシン；四角：100%デキストラン（10K）；菱形：100%ヒドロキシプロピルメチルセルロース；X：100%ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン、および+：100%低分子量ヒドロキシエチルスターチ）。

【図2】

図2は、3つの異なる噴霧乾燥処方物についての湿気収着プロフィールを示す、（円：20%インスリン、59%クエン酸ナトリウム、18%マンニトール、2.6グリシン；四角：20%インスリン、2.6%グリシン、40%ヒドロキシエチルスターチ、18%マンニトール、19%クエン酸ナトリウム；および菱形：100%ヒドロキシエチルスターチ）。1以上のHGIの粒子処方物への添加は、その湿気収着を減少させる。

【図3】

図3は、種々のインスリン乾燥粉末処方物についてのTAM（熱活性モニター（thermal activity monitor））結果を示し、これらの粉末の水和特性を有意に減少させることにおいての、2つの例示的吸湿性成長阻害剤の効率を示す。

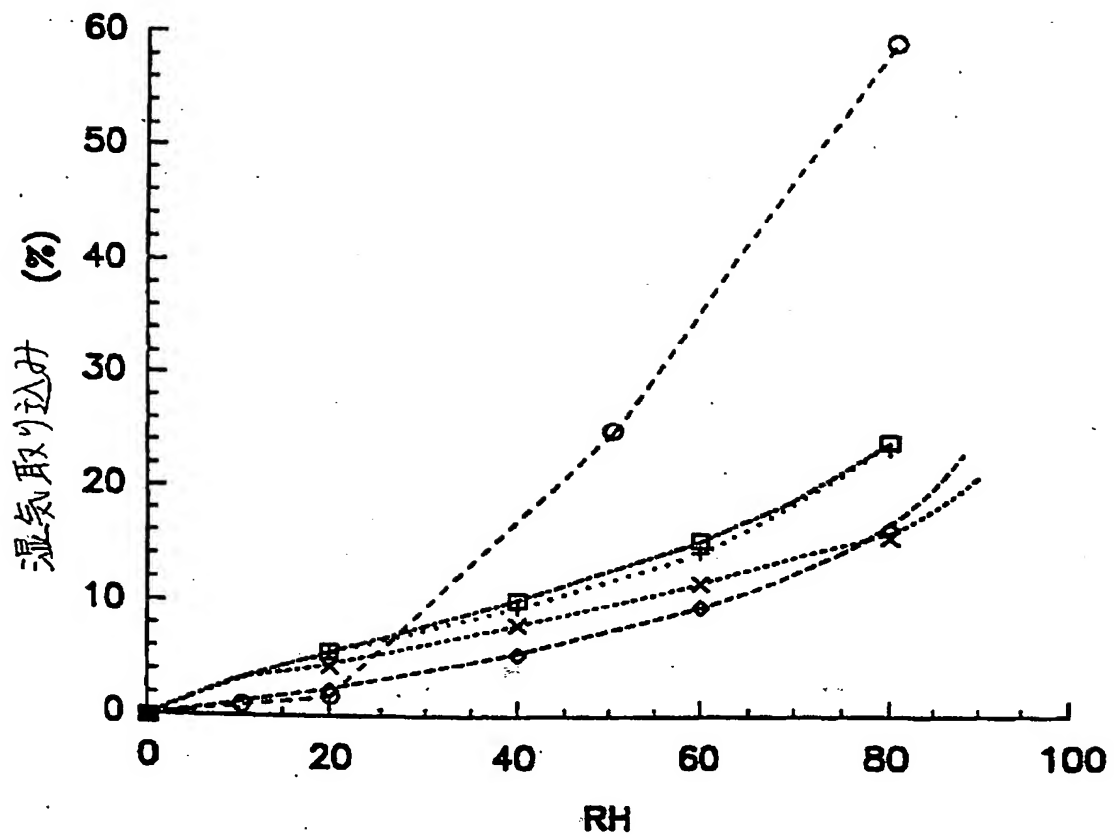
【図4】

図4は、3つの噴霧乾燥させた処方物についての湿気収着プロットであり、水取り込みの速度および全体的程度の両方を減少させることにおいての、吸湿性成長阻害剤含有処方物の効果を示す。（円：20%インスリン、59%クエン酸ナトリウム、18%マンニトール、2.6グリシン；四角：100%噴霧乾燥ヒドロキシプロピル-βシクロデキストリン；および菱形：20%インスリン、20%ロイシン、50%β-シクロデキストリンスルホニルブチルエーテル、10%クエン酸ナトリウム）。

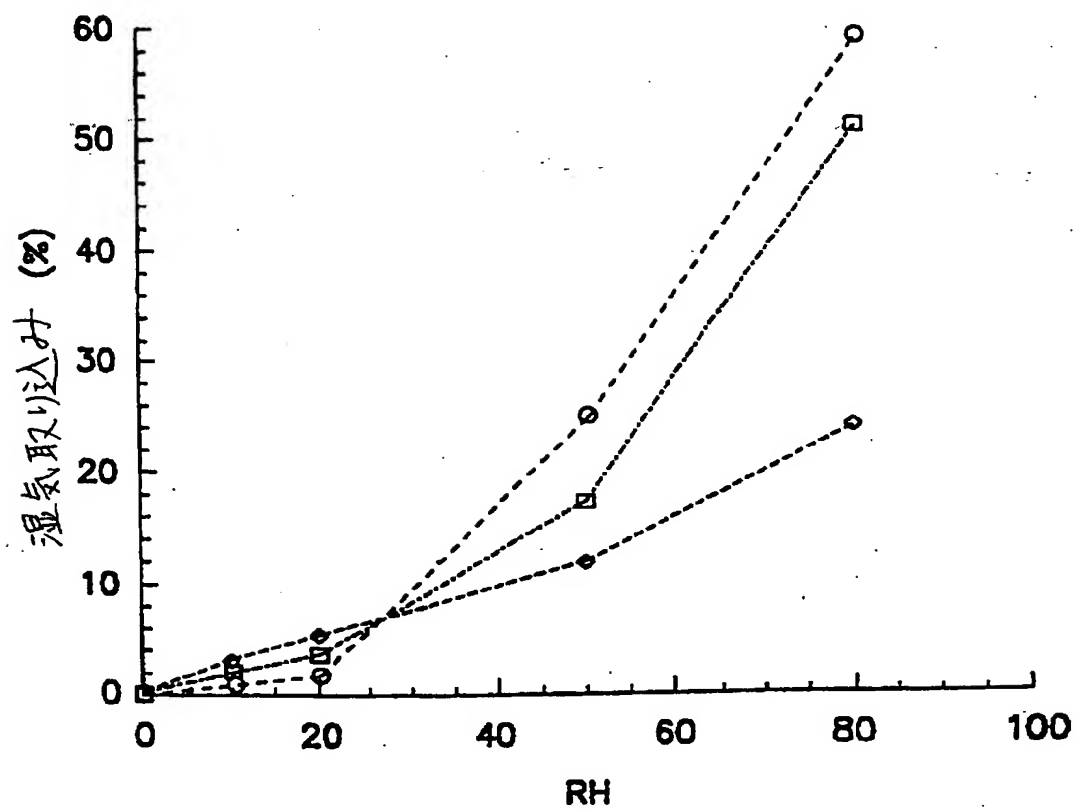
【図5】

図5は、5つの異なる噴霧乾燥させた処方物を比較する湿気収着プロットである。このプロットは、さらに、非HGI含有処方物と比較した場合に、水取り込みの速度および程度を有意に減少させるHGI含有処方物の能力を示す。（円：20%インスリン、20%ロイシン、50%ヒドロキシエチルスターチ、10%クエン酸ナトリウム；四角：20%インスリン、5%ロイシン、50%ヒドロキシエチルスターチ、25%クエン酸ナトリウム；菱形：100%ヒドロキシエチルスターチ；X：20%インスリン、59%クエン酸ナトリウム、18%マンニトール、2.6グリシン；+：20%ロイシン、50%ヒドロキシエチルスターチ、30%クエン酸ナトリウム）。

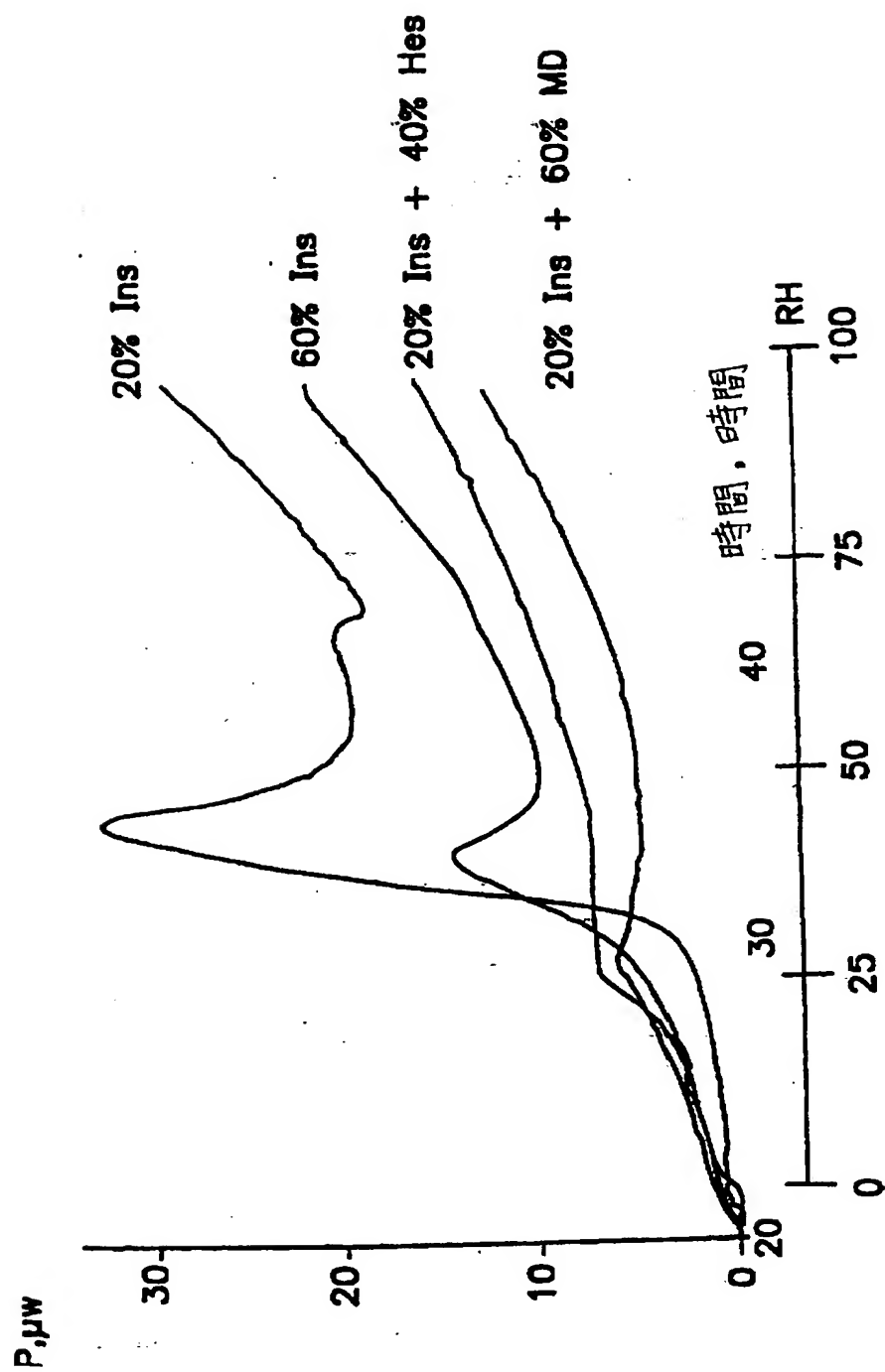
【図1】



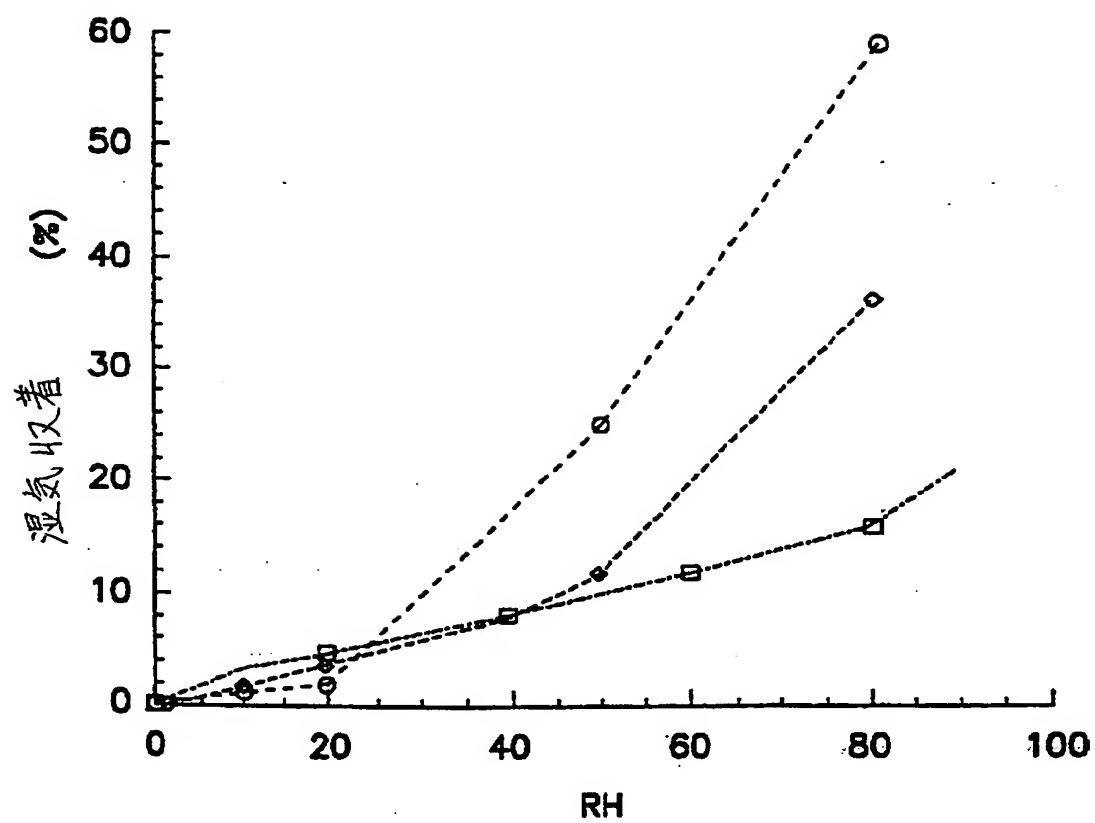
【図2】



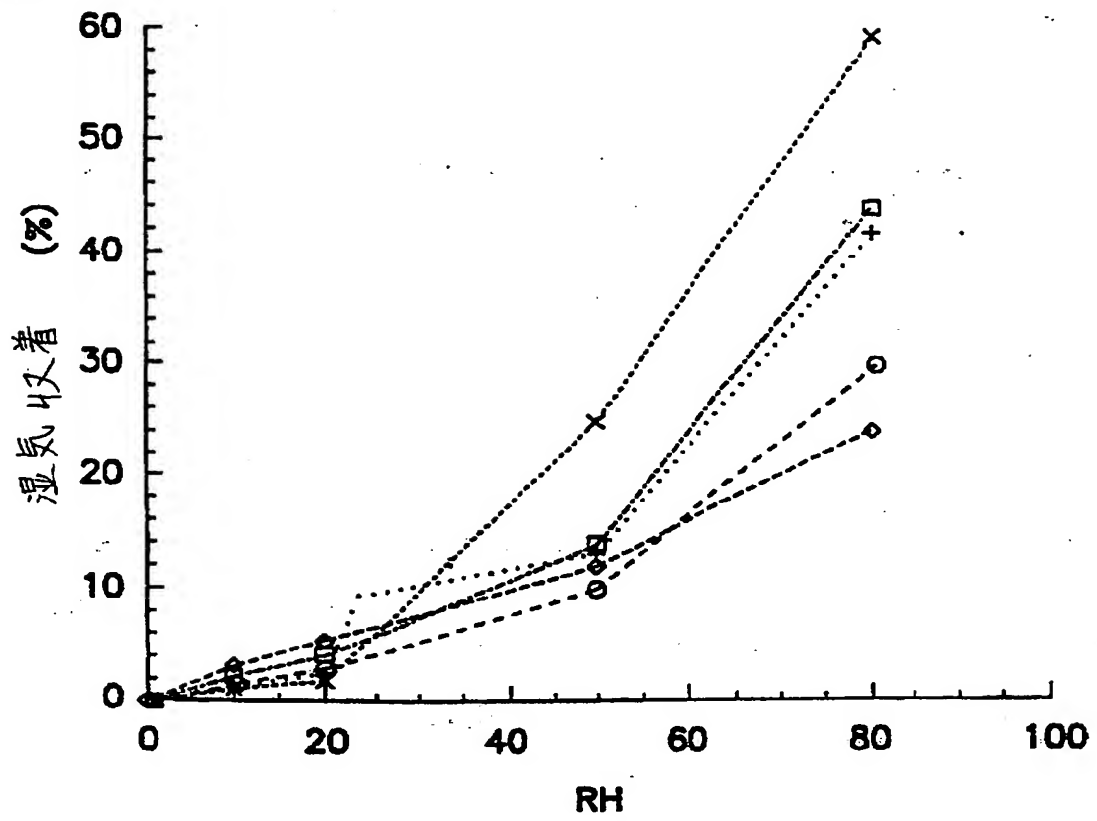
【図 3】



【図4】



【図5】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 99/21109

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K47/36 A61K47/38 A61K47/40 A61K47/44 A61K9/12
A61K9/14 A61K9/72

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 99 38493 A (MOUSSA ISKANDAR ; RTP PHARMA INC (CA); PARIKH INDU (US)) 5 August 1999 (1999-08-05) *p.7, 1.8-19; p.10, 1st par.; p.11, 1.13; claims 1 and 20 *	1-23
X	EP 0 611 567 A (TEIJIN LTD) 24 August 1994 (1994-08-24) * p.5, 1.55-p.6, 1.1; p.6, 1.26-48; claims 1-7 *	1-23
X	WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY ; PENN STATE RES FOUND (US)) 23 July 1998 (1998-07-23) * p.5, 1.1-27 (esp. 1.10-11); p.12, 1.18-23; p.34, 1.10-12; claims 32-38 -/-	1,2,4-6, 8,10,11, 13-17, 19-23

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 January 2000

Date of mailing of the international search report

02/02/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ulber, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 99/21109

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 155 573 A (FOWLER ET AL) 3 November 1964 (1964-11-03) * col.3, Table; col.4, 1.12-16; Ex. 1 and 2; claims 1-3 *	1-23.
X	WO 96 19197 A (ASTRA AB ;BAECKSTROEM KJELL (SE); DAHLBAECK MAGNUS (SE); JOHANSSON) 27 June 1996 (1996-06-27) claims 1,10	1-23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 99/21109

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9938493	A	05-08-1999	AU 2024499 A	16-08-1999
EP 0611567	A	24-08-1994	AU 659328 B	11-05-1995
			AU 4355693 A	04-01-1994
			JP 2907551 B	21-06-1999
			AU 660824 B	06-07-1995
			AU 4355593 A	04-01-1994
			CA 2115065 A	23-12-1993
			CA 2115444 A	23-12-1993
			EP 0606486 A	20-07-1994
			WO 9325193 A	23-12-1993
			WO 9325198 A	23-12-1993
			JP 2962578 B	12-10-1999
			US 5626871 A	06-05-1997
			US 5972388 A	26-10-1999
WO 9831346	A	23-07-1998	US 5855913 A	05-01-1999
			EP 0954282 A	10-11-1999
			US 5985309 A	16-11-1999
US 3155573	A	03-11-1964	NONE	
WO 9619197	A	27-06-1996	AU 702879 B	11-03-1999
			AU 4359196 A	10-07-1996
			BR 9510501 A	13-01-1998
			CA 2206736 A	27-06-1996
			CN 1171046 A	21-01-1998
			CZ 9701945 A	15-10-1997
			EP 0797431 A	01-10-1997
			FI 972657 A	19-06-1997
			HU 77701 A	28-07-1998
			JP 10510827 T	20-10-1998
			NO 972781 A	16-06-1997
			NZ 298167 A	30-08-1999
			PL 320824 A	10-11-1997
			SK 81397 A	05-11-1997
			TR 970135 A	21-03-1997
			ZA 9510752 A	24-06-1996

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 7	識別記号	F I	テ-マコード (参考)
A 6 1 K 47/40		A 6 1 K 47/40	
A 6 1 M 11/00		A 6 1 M 11/00	
13/00		13/00	
(81) 指定国	EP (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
(72) 発明者	クオ, メイーチャン アメリカ合衆国 カリフォルニア 94301, パロ アルト, ミドルフィールド ロード 1823		
(72) 発明者	ラロー, セシリー アメリカ合衆国 カリフォルニア 94070, サン カルロス, オレンジ アベニュー 1337		
(72) 発明者	アルダス, バリー ジョン アメリカ合衆国 カリフォルニア 94043 -3331, マウンテン ビュー, スイート 94, ダブリュー, ミドルフィールド ロード 777		
Fターム (参考)	4C076 AA24 AA93 BB27 CC30 DD43 DD67 EE32 EE38 EE39 EE41 FF07 GG09 4C084 AA03 AA17 MA05 MA13 MA56 NA11		